

地衣芽孢杆菌于不同时机辅助铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染的疗效分析

姚鑫洁* 李 岩* 宋函懿#

中国医科大学附属盛京医院消化内科(110000)

背景: 铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌(Hp)感染常伴随腹泻、腹痛等不良反应,并可能破坏肠道微生态平衡,影响治疗依从性和肠道健康。联合益生菌治疗被认为是缓解这些问题的策略,但辅助使用的最佳时机尚不明确。**目的:** 探讨于不同时机加用地衣芽孢杆菌辅助铋剂四联疗法根除Hp感染的疗效、安全性以及对肠道微生态的影响。**方法:** 纳入2024年8月—2025年5月就诊于中国医科大学附属盛京医院消化内科门诊的150例初治Hp感染患者,随机分为铋剂四联疗法组以及同期、序贯和后期地衣芽孢杆菌组,后三组分别在14 d根除治疗的同期、同期和结束后14 d(共28 d)、结束后14 d服用地衣芽孢杆菌活菌胶囊500 mg,3次/d。评估四组患者的Hp根除率和治疗过程中的不良反应发生率,通过粪便涂片镜检和靶向培养观察根除治疗前后肠道菌群的变化。**结果:** 四组Hp根除率意向性治疗分析和符合方案分析总体差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。序贯和同期地衣芽孢杆菌组不良反应发生率低于铋剂四联疗法组(8.3%和9.4%对28.6%),但差异均无统计学意义(P 均 >0.0083)。根除治疗的第14天(D14)和第28天(D28),序贯地衣芽孢杆菌组肠道菌群失调率显著低于铋剂四联疗法组(D14: 38.9%对71.4%, D28: 8.3%对48.6%, P 均 <0.0083);肠道定植抗力正常者比例显著高于铋剂四联疗法组(D14: 88.9%对60.0%, D28: 97.2%对71.4%, P 均 <0.0083)。**结论:** 地衣芽孢杆菌辅助铋剂四联疗法能减轻Hp根除治疗对肠道菌群的不良影响,促进肠道定植抗力恢复,在降低不良反应方面显示出良好的临床趋势;治疗同期与治疗后期序贯给药模式效果最佳。

关键词 地衣芽孢杆菌; 幽门螺杆菌; 铋剂四联疗法; 根除率; 不良反应; 肠道菌群

Efficacy of Different Administration Timing of *Bacillus licheniformis* as An Adjunct to Bismuth-containing Quadruple Therapy for Eradication of *Helicobacter pylori* Infection YAO Xinjie, LI Yan, SONG Hanyi. Department of Gastroenterology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang (110000)

Correspondence to: SONG Hanyi, Email: songhy1@sj-hospital.org

Background: Bismuth-containing quadruple therapy for *Helicobacter pylori* (Hp) eradication is frequently associated with adverse reactions (diarrhea, abdominal pain, etc.) and may disrupt intestinal microecological homeostasis, potentially affecting treatment adherence and gut health. Probiotics supplementation is considered a strategy to mitigate these issues, but the optimal timing for adjuvant use remains unclear. **Aims:** To investigate the efficacy, safety, and impact on intestinal microecology of adding *Bacillus licheniformis* (*B. licheniformis*) at different time points as an adjunct to bismuth-containing quadruple therapy for Hp eradication. **Methods:** A total of 150 treatment-naïve patients with Hp infection visited the Gastroenterology Outpatient Department, Shengjing Hospital of China Medical University from August 2024 to May 2025 were enrolled and randomly divided into four groups: bismuth-containing quadruple therapy group, as well as the concurrent, sequential, and delayed *B. licheniformis* groups. Patients in the latter three groups received oral *B. licheniformis* (500 mg, three times per day) concurrently with the 14-day eradication therapy, during the 14-day eradication therapy and continued for another 14 days (totaling 28 days), and for 14 days starting after the completion of eradication therapy, respectively. The Hp eradication rates, and the incidence of adverse reactions during the treatment course were evaluated. Changes in the gut microbiota before and after eradication therapy were observed by fecal smear microscopy and targeted culture. **Results:** There were no statistically significant differences in the Hp eradication rates among the four groups by intention-to-treat and per-protocol analyses (all $P>0.05$). Incidence rates of adverse reactions in the sequential and concurrent *B. licheniformis* groups were lower than those in the bismuth-containing quadruple therapy group (8.3%, and 9.4% vs. 28.6%, respectively), however, no statistically significant differences were observed (all $P>0.0083$).

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2025.09.002

*本文共同第一作者:姚鑫洁,Email: yaoxj@sj-hospital.org;李岩,Email: liy@sj-hospital.org

#本文通信作者,Email: songhy1@sj-hospital.org

Proportions of patients with imbalanced gut microbiota on day 14 (D14) and day 28 (D28) of eradication therapy in the sequential *B. licheniformis* group were significantly lower than those in the bismuth-containing quadruple therapy group (D14: 38.9% vs. 71.4%, D28: 8.3% vs. 48.6%, all $P<0.008\ 3$); while the proportions of patients with normal intestinal colonization resistance in the sequential *B. licheniformis* group were significantly higher than those in the bismuth-containing quadruple therapy group (D14: 88.9% vs. 60.0%, D28: 97.2% vs. 71.4%, all $P<0.008\ 3$). **Conclusions:** Adjuvant use of *B. licheniformis* with bismuth-containing quadruple therapy can reduce the adverse effects of Hp eradication therapy on gut microbiota, promote the restoration of intestinal colonization resistance, and demonstrate a favorable clinical trend in reducing adverse reactions. Sequential use of *B. licheniformis* (during the 14-day eradication therapy and continued for another 14 days) shows the best outcomes.

Key words *Bacillus licheniformis*; *Helicobacter pylori*; Bismuth-Containing Quadruple Therapy; Eradication Rate; Adverse Reactions; Gut Microbiota

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤等疾病密切相关,世界卫生组织(WHO)将其列为 I 类致癌物^[1]。目前国内外相关指南/共识意见推荐的根除 Hp 感染的初始治疗方案为铋剂四联疗法^[2-3],然而,随着全球抗菌药物耐药率的不断升高,铋剂四联疗法的根除率在某些地区或长期口服相关抗菌药物的患者中有所下降,治疗过程中因腹泻、腹痛等不良反应导致中途退出的情况不容忽视^[2,4-5]。《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》指出,对于肠道微生态不稳定的患者,建议铋剂四联疗法联合益生菌治疗^[2]。相对于单独应用铋剂四联疗法,联合益生菌治疗能减少 Hp 根除后的肠道微生态波动、维持肠道微生态平衡,可能在减少不良反应、加速黏膜炎症消退方面获益^[6-7]。既往研究表明 Hp 根除方案联合地衣芽孢杆菌(*Bacillus licheniformis*)可降低不良反应发生率^[8-10],但对于辅助使用地衣芽孢杆菌的最佳时机、剂量及其对肠道菌群的影响,目前尚缺乏相关资料。本研究旨在评估在铋剂四联疗法根除 Hp 感染的过程中,于不同时机加用地衣芽孢杆菌对 Hp 根除率、不良反应发生率以及肠道菌群稳态、肠道定植抗力的影响,为地衣芽孢杆菌在 Hp 根除治疗中的应用提供参考。

对象与方法

一、研究对象

纳入 2024 年 8 月—2025 年 5 月就诊于中国医科大学附属盛京医院消化内科门诊的初治 Hp 感染患者。纳入标准:①¹³C-或¹⁴C-尿素呼气试验(urea breath test, UBT)结果阳性;②年龄 18~70 岁;③既

往无正规 Hp 根除治疗史;④有上消化道不适症状,入组前 1 个月经胃镜检查诊断为非萎缩性胃炎;⑤粪便肠道菌群检测 4 种菌群比例均在正常值范围内,取双歧杆菌(*Bifidobacterium*)和肠杆菌(*Enterobacterium*)菌落数的常用对数,两者对数值之比(B/E 值) ≥ 1 ,提示肠道定植抗力正常。排除标准:①严重心、肝、肾功能不全,免疫力低下;②对治疗方案中的药物有过敏史;③入组前 4 周使用过抗菌药物或铋剂,入组前 2 周使用过质子泵抑制剂、H₂受体拮抗剂、益生菌制剂、有抗菌作用的中药;④肿瘤患者;⑤哺乳期、妊娠、计划妊娠的女性。剔除标准:研究期间因严重不良反应终止治疗;未按标准服用药物;失访。研究通过中国医科大学附属盛京医院伦理委员会审查(2024PS1483K),入组患者均签署知情同意书。

二、分组方法

1. 样本量预估:入组患者随机分为四组。以治疗第 14 天肠道菌群失调率为主要终点,预期铋剂四联疗法组患者出现菌群失调概率为 70%,地衣芽孢杆菌联合治疗组为 35%(组间差值 35%),设 $\alpha=0.05$ (双侧),检验效能 $1-\beta=0.80$,考虑四组间 6 次两两比较需进行 Bonferroni 校正($\alpha'=0.008\ 3$),计算每组所需例数为 38 例,四组共 152 例。

2. 随机方法:①随机序列生成:由不参与患者招募、治疗和疗效评估的独立统计人员应用 SPSS 26.0 软件生成一份 1:1:1:1 分配比例的随机分组序列列表。根据样本量估算,四组共需 152 例;考虑到约 10% 的脱落率,实际随机序列生成 156 例(其中前 152 例为有效随机序列,每组 38 例;另预留 4 例为备选序列,用于替补早期脱落者,以保证各组最终可分析例数尽量接近 38 例)。②分配隐藏措施:采用按顺序编号、密封、不透光的信封法。③信封准备:由独立统计人员将生成的随机分组结果依次装入

一系列密封、不透明的信封中,信封外仅标注唯一的顺序编号(如 001、002、.....)。备选序列信封(编号 153~156)仅在出现早期脱落需替补时开启,不作为初始入组分配使用。④信封保管:所有密封信封由不参与患者招募和分组决策的研究协调员统一保管。⑤分组实施:患者符合所有入组标准并签署知情同意书后,研究者按其入组顺序依次从研究协调员处领取对应编号的密封信封。⑥揭盲和分组:研究者在患者面前拆开封,根据信封内卡片指示将患者分入指定的组别,并开始相应治疗。

三、治疗方案

用药第 1 天定义为 D1。①铋剂四联疗法组: D1-D14,雷贝拉唑 20 mg+枸橼酸铋钾 600 mg+阿莫西林 1 000 mg+克拉霉素 500 mg,2 次/d。②同期地衣芽孢杆菌组: D1-D14,铋剂四联疗法+地衣芽孢杆菌 500 mg,3 次/d。③序贯地衣芽孢杆菌组: D1-D14,铋剂四联疗法+地衣芽孢杆菌 500 mg,3 次/d; D15-D28,地衣芽孢杆菌 500 mg,3 次/d。④后期地衣芽孢杆菌组: D1-D14,铋剂四联疗法; D15-D28,地衣芽孢杆菌 500 mg,3 次/d。

药品及其规格:雷贝拉唑钠肠溶片(江苏豪森药业集团有限公司,国药准字 H20052136,规格:10 mg);枸橼酸铋钾胶囊(济川药业集团有限公司,国药准字 H20043059,规格:300 mg,含铋 110 mg);阿莫西林胶囊(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司,国药准字 H20003263,规格:0.5 g);克拉霉素片(上海雅培制药有限公司,国药准字 H20033044,规格:250 mg);地衣芽孢杆菌活菌胶囊(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字 S10950019,规格:0.25 g)。

四、粪便肠道菌群检测

1. 粪便标本采集:分别于治疗开始前 1 天(D0)、第 14 天(D14)和第 28 天(D28)收集患者自然排出的新鲜粪便约 1 g,置于密闭干燥的无菌容器中,常温下 1 h 内完成检查。

2. 涂片镜检:取粪便标本直接涂片、固定,行革兰染色,于油镜下观察 4 个视野,分别计数革兰阳性杆菌、革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌、革兰阴性球菌数量,分别取平均值并计算各类细菌所占比例。

3. 菌群分离培养:取粪便标本 0.1 g 置于无菌 EP 管中,加入 0.9% NaCl 溶液 0.9 mL,充分振荡制成均匀混悬液,依次连续 10 倍稀释至 1×10^{-7} g/mL,分别取不同稀释浓度的标本液 0.1 mL,以“L”棒均匀涂抹

于用于培养双歧杆菌的 BBL 培养基和用于培养革兰阴性肠杆菌科细菌的 EMB 培养基(均购自青岛高科技工业园海博生物技术有限公司)上。将 BBL 培养基置于厌氧罐内,使用小型厌氧产气袋(Oxoid; AN0020C)制造厌氧环境,于 37 °C 电热恒温培养箱(上海精宏; DNP-9162)内培养 48 h; EMB 培养基直接置于 37 °C 恒温培养箱内培养 24 h。粪便标本自开始稀释至置入培养箱,整个过程在 15 min 内完成。

4. 细菌鉴定和菌落计数:观察培养基上的菌落特征,分别挑取 BBL 培养基和 EMB 培养基上的典型菌落直接涂片,行革兰染色后于油镜下观察,使用西门子 MicroScan WalkAway 96 全自动微生物鉴定/药敏分析系统明确菌种。参照 GB 4789.2-2022《食品安全国家标准 食品微生物学检验 菌落总数测定》方法,分别计数双歧杆菌和肠杆菌菌落总数,取各菌落数的常用对数值,计算 B/E 值。

五、观察指标和评价标准

1. Hp 根除率:停用所有药物至少 4 周后空腹行 ^{13}C -或 ^{14}C -UBT,结果阴性者判定为 Hp 根除成功。

2. 不良反应:研究对象在互联网医院平台或门诊接受随访,询问并记录 D1-D28 的不良反应发生情况。评估记录人员对患者分组不知情。

3. 粪便肠道菌群比例和 B/E 值:正常肠道菌群比例为革兰阴性杆菌 50%~60%,革兰阳性杆菌 40%~50%,革兰阳性球菌 5%~15%,革兰阴性球菌 3%~10%。4 种菌群比例均在正常值范围内,判定为肠道菌群正常;4 种菌群中 ≥ 1 种比例不在正常值范围内,判定为肠道菌群失调。B/E 值 ≥ 1 为肠道定植抗力正常;B/E 值 < 1 为肠道定植抗力降低。

六、统计学分析

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。Hp 根除率分别行意向性治疗(intention-to-treat, ITT)和符合方案(per-protocol, PP)分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析;计数资料以例数和(或)百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义(多重比较采用 Bonferroni 校正, $P < 0.008 3$ 为差异有统计学意义)。

结 果

一、一般资料

最终共 150 例 Hp 感染患者纳入研究,图 1 为具

体纳入流程图。无患者因不良反应中止治疗。铋剂四联疗法组1例失访,1例因多次遗忘服药退出,35例完成治疗和随访;同期地衣芽孢杆菌组3例失访,32例完成治疗和随访;序贯地衣芽孢杆菌组4例失访,36例完成治疗和随访;后期地衣芽孢杆菌组2例失访,1例因出差服药不便退出,35例完成治疗和随访。四组间性别、年龄、吸烟情况差异均无统计学意义(P 均 >0.05 ;表1)。

表1 四组患者一般资料比较

组别	入组例数	男/女 (n/N)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	吸烟 n(%)
铋剂四联疗法组	37	19/18	46.8 $\pm$ 10.3	20 (54.1)
同期地衣芽孢杆菌组	35	17/18	47.8 $\pm$ 12.2	17 (48.6)
序贯地衣芽孢杆菌组	40	20/20	51.2 $\pm$ 12.8	18 (45.0)
后期地衣芽孢杆菌组	38	19/19	43.9 $\pm$ 16.8	21 (55.3)
F/χ^2 值		0.056	0.145	1.060
P 值		0.997	0.571	0.785

二、Hp根除率

铋剂四联疗法组入组37例患者,35例完成治疗和随访,30例成功根除Hp;同期地衣芽孢杆菌组入组35例患者,32例完成治疗和随访,29例成功根除Hp;序贯地衣芽孢杆菌组入组40例患者,36例完成治疗和随访,33例成功根除Hp;后期地衣芽孢杆菌组入组38例患者,35例完成治疗和随访,31例成功根除Hp。按ITT和PP分析,四组总体Hp根除率差异均无统计学意义($\chi^2=0.050$, $P=0.997$; $\chi^2=0.746$, $P=0.862$;表2)。

三、不良反应发生情况

四组患者的主要不良反应包括腹泻、腹痛、腹胀、恶心、口苦,停药后2周症状均消失,未观察到严

重不良反应。四组不良反应发生率总体差异有统计学意义($\chi^2=10.320$, $P=0.016$);序贯地衣芽孢杆菌组和同期地衣芽孢杆菌组的不良反应发生率均低于铋剂四联疗法组(8.3%和9.4%对28.6%),但差异均无统计学意义(P 均 >0.0083);后期地衣芽孢杆菌组与铋剂四联疗法组差异亦无统计学意义(25.7%对28.6%, $P=0.782$;表3)。

表2 四组患者幽门螺杆菌根除率比较

组别	入组例数	完成例数	根除例数	失败例数	ITT分析 (%)	PP分析 (%)
铋剂四联疗法组	37	35	30	5	81.1	85.7
同期地衣芽孢杆菌组	35	32	29	3	82.9	90.6
序贯地衣芽孢杆菌组	40	36	33	3	82.5	91.7
后期地衣芽孢杆菌组	38	35	31	4	81.6	88.6

注:ITT分析为意向性治疗分析;PP分析为符合方案分析

四、根除治疗前后肠道菌群失调率

根除治疗前(D0),四组患者均不存在肠道菌群失调。根除治疗第14天(D14),四组肠道菌群失调率总体差异有统计学意义($\chi^2=22.010$, $P<0.001$);序贯地衣芽孢杆菌组和同期地衣芽孢杆菌组明显低于铋剂四联疗法组,差异有统计学意义(38.9%和40.6%对71.4%, P 均 <0.0083);后期地衣芽孢杆菌组与铋剂四联疗法组差异无统计学意义(68.6%对71.4%, $P>0.0083$)。根除治疗第28天(D28),四组肠道菌群失调率总体差异有统计学意义($\chi^2=15.104$, $P=0.002$);序贯地衣芽孢杆菌组明显低于铋剂四联疗法组,差异有统计学意义(8.3%对48.6%, $P<0.0083$);同期地衣芽孢杆菌组和后期地衣芽孢杆菌组与铋剂四联疗法组差异无统计学意义(28.1%和40.0%对48.6%, P 均 >0.0083 ;表4)。

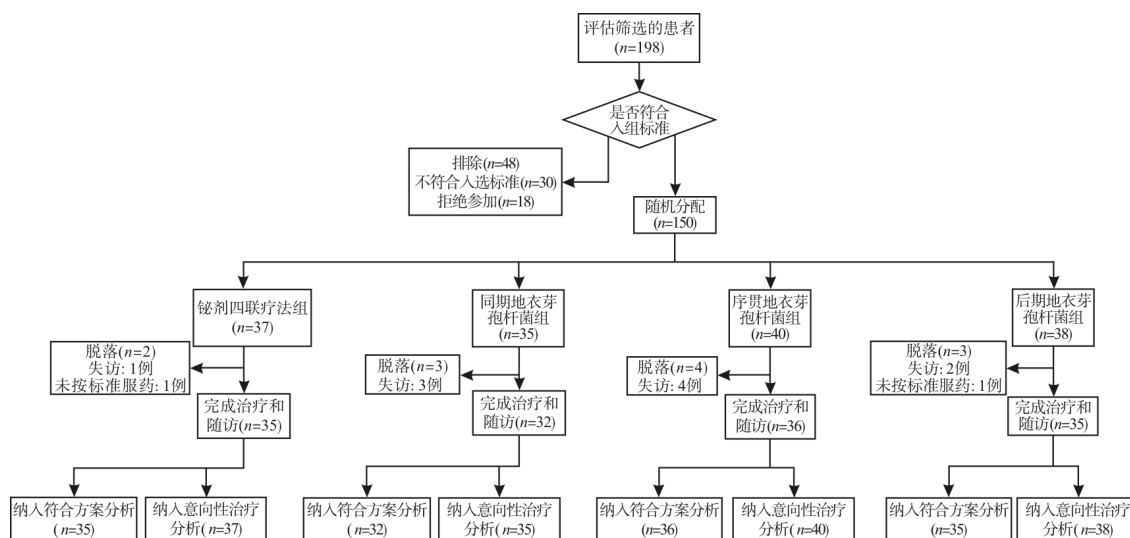


图1 患者纳入流程图

表 3 四组患者不良反应发生情况比较

组别	完成例数	腹泻 (n)	腹痛 (n)	腹胀 (n)	恶心 (n)	头晕 (n)	口苦 (n)	合计 (n)	发生率 (%)
铋剂四联疗法组	35	4	3	1	1	0	1	10	28.6
同期地衣芽孢杆菌组	32	0	1	1	1	0	0	3	9.4
序贯地衣芽孢杆菌组	36	1	0	0	1	0	1	3	8.3
后期地衣芽孢杆菌组	35	3	3	1	1	0	1	9	25.7

五、根除治疗前后肠道定植抗力比较

根除治疗前(D0),四组患者的肠道定植抗力均正常。根除治疗第 14 天(D14),四组肠道定植抗力正常者比例总体差异有统计学意义($\chi^2=13.330$, $P=0.000\ 26$);序贯地衣芽孢杆菌组和同期地衣芽孢杆菌组明显高于铋剂四联疗法组,差异有统计学意义(88.9%和 87.5%对 60.0%, P 均 $<0.008\ 3$);后期地衣芽孢杆菌组与铋剂四联疗法组差异无统计学意义(57.1%对 60.0%, $P>0.008\ 3$)。根除治疗第 28 天(D28),四组肠道定植抗力正常者比例总体差异有统计学意义($\chi^2=17.920$, $P=0.000\ 46$);序贯地衣芽孢杆菌组明显高于铋剂四联疗法组,差异有统计学意义(97.2%对 71.4%, $P<0.008\ 3$);同期地衣芽孢杆菌组和后期地衣芽孢杆菌组与铋剂四联疗法组差异均无统计学意义(90.6%和 80.0%对 71.4%, P 均 $>0.008\ 3$;表 4)。

讨 论

本研究采用前瞻性随机对照试验设计,系统评估铋剂四联疗法于不同时机联合地衣芽孢杆菌根除 Hp 感染的疗效、安全性以及对肠道微生态的影响。分析结果显示,与铋剂四联疗法相比,同期和序贯联合地衣芽孢杆菌有一定的降低 Hp 根除治疗相关不良反应发生率的趋势,但差异并无统计学意义。与铋剂四联疗法相比,同期和序贯联合地衣芽孢杆菌能够有效改善抗菌药物治疗引起的肠道菌

群失调和肠道定植抗力下降,序贯给药(D1-D28 全程使用)模式效果更佳。然而,四组间 PP 和 ITT 分析 Hp 根除率总体差异无统计学意义。

本研究的阴性结果可能源于多重比较校正对 I 类错误的严格控制,在有限样本量(每组的 30 例)的情况下,统计效能相应降低,可能增加了 II 类错误(假阴性)的风险。尽管如此,上述效应量在临床上仍具有一定的参考价值,提示该联合方案在改善患者治疗耐受性方面具有潜在的临床价值,值得在更大样本中进一步验证。

上述安全性趋势和肠道微生态改善可从地衣芽孢杆菌的作用机制得到解释。既往研究结果表明,地衣芽孢杆菌可以通过维护肠道稳态减少 Hp 根除治疗过程中的药物相关不良反应^[11-12]。地衣芽孢杆菌对青霉素类、头孢菌素类、大环内酯类、甲硝唑等抗菌药物均不敏感,更适宜与 Hp 根除治疗方案联合使用^[13-14]。在此基础上,作为兼性厌氧菌的地衣芽孢杆菌进入肠道后能消耗局部氧气,创造厌氧环境,有利于专性厌氧菌双歧杆菌、兼性厌氧菌乳杆菌(部分)等有益菌生长^[11-12,15]。此外,地衣芽孢杆菌能分泌抗菌肽,并产生有机酸等代谢物,抑制肠道内条件致病菌过度增殖,维护菌群平衡^[11,16]。益生菌制剂可能通过调节宿主免疫增强肠道屏障功能,包括促进肠上皮细胞分泌黏液和防御素、上调紧密连接蛋白表达,以及调节核因子- κ B、Toll 样受体 4 等信号通路,从而降低肠道通透性,减轻炎症反应以及由此引发的肠道症状^[12,17]。此种“菌群-免疫-屏障”调节机制可用于解释本研究结果,铋剂四联疗法联合序贯使用地衣芽孢杆菌可显著降低接受 Hp 根除治疗者的肠道菌群失调发生率,增强其肠道定植抗力,为减少不良反应提供了机制层面的解释。

本研究分析显示, Hp 根除治疗第 14 天时,序贯和同期地衣芽孢杆菌组的肠道菌群失调率和肠道定植抗力正常者比例均显著优于铋剂四联疗法组;而在治疗第 28 天,仅序贯地衣芽孢杆菌组能维持上述疗效,该现象可能与抗菌药物治疗后的肠道微生

表 4 四组患者根除治疗前后肠道菌群失调率和肠道定植抗力比较 n(%)

组别	完成例数	肠道菌群失调率			肠道定植抗力正常者比例		
		D0	D14	D28	D0	D14	D28
铋剂四联疗法组	35	0	25 (71.4)	17 (48.6)	35 (100.0)	21 (60.0)	25 (71.4)
同期地衣芽孢杆菌组	32	0	13 (40.6)	9 (28.1)	32 (100.0)	28 (87.5)	29 (90.6)
序贯地衣芽孢杆菌组	36	0	14 (38.9)	3 (8.3)	36 (100.0)	32 (88.9)	35 (97.2)
后期地衣芽孢杆菌组	35	0	24 (68.6)	14 (40.0)	35 (100.0)	20 (57.1)	28 (80.0)

注: D0、D14、D28 分别为根除治疗前和根除治疗第 14 天和第 28 天

态变化趋势有关。在为期 14 d 多种抗菌药物的作用下,患者的肠道微生态遭受严重破坏,同期给予地衣芽孢杆菌虽能提供一定保护,但受损的肠道微生态在疗程结束后仍需要一定时间方能恢复正常^[6,18]。较之同期模式,序贯模式在根除治疗结束后继续给予地衣芽孢杆菌 2 周,对肠道微生态的恢复提供了更有力的支持。

尽管既往一些 meta 分析显示联合益生菌治疗可提高铋剂四联疗法的 Hp 根除率,但纳入分析的研究循证医学级别不高且可能存在发表偏倚^[17,19-20],当前我国 Hp 感染治疗指南指出益生菌辅助铋剂四联疗法在 Hp 感染根除率方面获益较小。本研究亦未发现联用地衣芽孢杆菌能显著提高铋剂四联疗法的 Hp 根除率。迄今未见地衣芽孢杆菌具有直接杀伤 Hp 的作用,且本研究入组患者均为初次接受 Hp 根除治疗的非萎缩性胃炎患者,不存在肠道菌群失调,肠道定植抗力正常,铋剂四联疗法 PP 分析根除率已超过 85%,因此补充地衣芽孢杆菌进一步提高根除率的空间有限。《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》也认为,相对于单独应用铋剂四联疗法,联合益生菌治疗在根除率方面带来的获益可能较小^[2]。

欧洲 Maastricht VI 共识推荐,特定益生菌可能通过减少抗菌药物不良反应对 Hp 根除治疗产生有益效果^[3]。《2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南》也建议肠道微生态不稳定的患者初次和再次根除治疗使用铋剂四联疗法联合益生菌^[2]。尽管多项研究和 meta 分析已对益生菌辅助根除治疗的添加时机和疗程进行了探索(如建议治疗前和治疗期间使用、疗程>2 周等),但关于最佳时机的选择尚无统一结论,仍需更多高质量研究加以明确^[3,21]。本研究从肠道微生态保护角度考虑,认为益生菌的使用应同时覆盖抗菌药物治疗期和治疗后恢复期,因为这两个时期的肠道微生态遭到破坏且尚未恢复,本研究结果充分证明地衣芽孢杆菌序贯给药更能有效地改善 Hp 根除治疗导致的肠道微生态破坏。

本研究的局限性主要表现在以下几个方面。首先,单中心研究样本量相对较小,且未长期随访地衣芽孢杆菌对 Hp 根除后肠道微生态的影响。其次,本研究未采用严格盲法。鉴于主要评估方法 ¹³C-/¹⁴C-UBT、粪便菌群培养结果均为客观数据,受非盲影响较小;主观性较强的不良反应评估则对评估者采取盲法,以最大限度地减少偏倚。第三,本研究采用传统涂片镜检和靶向培养法(B/E 值)对

肠道菌群进行评估,虽具临床实用性,但无法像宏基因组测序一样全面、深入地解析肠道菌群组成和功能基因变化。未来拟开展盲法设计的多中心大样本研究并结合高通量测序技术,以更精确地揭示不同益生菌、不同干预时机对接受 Hp 根除治疗个体的肠道微生态以及代谢功能的远期影响。

综上所述,地衣芽孢杆菌辅助铋剂四联疗法,尤其是采用治疗同期与治疗后恢复期序贯给药的模式,能减轻 Hp 根除治疗对肠道菌群的不良影响,促进肠道定植抗力恢复,并在降低抗菌药物相关不良反应方面呈现出良好的临床趋势。尽管本研究未观察到序贯使用地衣芽孢杆菌对 Hp 根除率的提升作用,但仍建议将联用地衣芽孢杆菌作为 Hp 根除治疗的辅助措施,以提高患者对根除治疗的耐受性和治疗舒适度,减少根除治疗对肠道微生态的影响。

参考文献

- [1] WONG B C, LAM S K, WONG W M, et al; China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2004, 291 (2): 187-194.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组. 2022 中国幽门螺杆菌感染治疗指南[J]. 胃肠病学, 2022, 27 (3): 150-162.
- [3] MALFERTHEINER P, MEGRAUD F, ROKKAS T, et al; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report[J]. Gut, 2022; gutjnl-2022-327745.
- [4] 刘建兵, 庄坤. 幽门螺杆菌耐药性的研究进展[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2023 (1): 163-168.
- [5] GONG Y, YUAN Y. Resistance mechanisms of *Helicobacter pylori* and its dual target precise therapy[J]. Crit Rev Microbiol, 2018, 44 (3): 371-392.
- [6] 忻晨曦, 孙惠, 赵云红, 等. 幽门螺杆菌根除治疗对胃肠道微生态影响的研究进展[J]. 中华消化杂志, 2022, 42 (3): 213-216.
- [7] 冯亚卿, 陈志清, 杨霞. 益生菌辅助治疗对幽门螺杆菌相关性慢性胃炎患者炎症因子的影响[J]. 当代医学, 2021, 27 (11): 125-127.
- [8] 蔡博, 田蕾. 地衣芽孢杆菌联合铋剂四联疗法根除幽门螺杆菌感染临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49 (8): 1032-1034, 1048.
- [9] 欧阳伟, 蒋坤华, 朱海平. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊联合

- 四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017, 25 (9): 705-708.
- [10] 张静. 地衣芽孢杆菌活菌制剂联合标准四联疗法根除幽门螺杆菌的疗效分析[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2017.
- [11] 雷健, 李雪龙, 吴楠, 等. 不同剂量整肠生对抗生素致腹泻小鼠的治疗作用[J]. 中国微生态学杂志, 2014, 26 (1): 42-45.
- [12] 田静, 邓莉. 地衣芽孢杆菌活菌胶囊治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及对患者肠道黏膜通透性和肠道菌群的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2024, 40 (2): 378-382.
- [13] 叶玲梅, 蔡咏梅, 陆红云. 3 种微生态制剂对抗菌药物的敏感性检测[J]. 中国药业, 2012, 21 (16): 33-35.
- [14] 孙晶, 李红, 李雪龙, 等. 整肠生中地衣芽孢杆菌对几种常见抗菌药物的体外敏感性[J]. 中国临床药理学杂志, 2009, 25 (3): 246-248.
- [15] 宁雪伟. 地衣芽孢杆菌厌氧基础生理代谢特性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2023.
- [16] 方文棋, 黄炜乾, 张泳. 地衣芽孢杆菌制备抗菌肽工艺方法研究[J]. 中外食品工业, 2023 (19): 114-116.
- [17] 司小北, 蓝宇, 乔蕾. 含铋剂四联方案联合微生态制剂根除幽门螺杆菌疗效的 Meta 分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (10): 752-759.
- [18] 李颖波. 根除幽门螺杆菌治疗对肠道微生态环境的影响[J]. 山东医药, 2005, 45 (26): 53-54.
- [19] 石晓光. 益生菌辅助根除幽门螺杆菌有效性及安全性的 Meta 分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019.
- [20] 权芮. 微生态制剂联合不同抗幽门螺杆菌治疗方案 Meta 分析[D]. 兰州: 西北民族大学, 2021.
- [21] SUGANO K, TACK J, KUIPERS E J, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis[J]. Gut, 2015, 64 (9): 1353-1367.
- (2025-08-24 收稿; 2025-09-09 修回)
(本文编辑: 蒋晓玲)

编者·作者·读者

关于不法分子冒用《胃肠病学》名义征集青年编委、 编委登记、联系作者的警示

近期,《胃肠病学》编辑部陆续收到编委/审稿人、作者和读者的反馈,有不法分子冒用《胃肠病学》编辑部名义,以“征集/推荐青年编委”“编委登记”“编委资格确认”“稿件复核”等为由,要求《胃肠病学》编委/审稿人和作者添加其个人微信。该行为严重侵害《胃肠病学》声誉以及相关人员的合法权益。

为维护编委/审稿人、作者和读者的合法权益,防止更多相关人员上当受骗,《胃肠病学》现郑重声明如下:

1.《胃肠病学》从未授权或委托任何第三方机构或个人以“征集/推荐青年编委”“编委登记”“编委资格确认”“稿件复核”等名义主动联系编委/审稿人或作者

《胃肠病学》所有编委、通信编委的遴选或调整,均由编委会全体成员通过严格、公开、透明的学术评审流程决定,并在期刊上统一发布。不会通过私人邮箱、微信、QQ 等非官方渠道私下联系学者办理“登记”或“确认”。

《胃肠病学》编辑部与作者之间的稿件校对、出版确认等一切正式沟通,均通过邮箱渠道开展,从未也不会要求作者添加任何私人微信、QQ 账号进行稿件处理。

2.《胃肠病学》绝不收取任何与编委或编辑工作相关的费用

任何以“编委注册费”“编委证书费”“资料邮寄费”“论文核查费”等名义要求转账、汇款的行为,均属诈骗。请勿向任何可疑账户付款。

《胃肠病学》官方联系方式

官方邮箱: gastroenterology88@126.com

联系电话: 021-63286942, 021-53882318

特别提醒

1. 请勿回复可疑邮件,切勿点击其中链接或下载附件。

2. 如已泄露个人信息(身份证、银行卡号等),建议尽快修改相关账户密码并联系银行。

3. 如已遭受经济损失,请立即保存转账记录、聊天截图等证据,并向当地公安机关报案。

对于任何冒用《胃肠病学》名义损害声誉以及他人合法权益的行为,《胃肠病学》将保留追究造假者法律责任的权力。

请各位专家学者、作者、读者周知并相互转告,提高警惕,谨防受骗。

《胃肠病学》编辑部